

UTILISATION D'UN ANTIOXYDANT DANS UNE COMPOSITION A USAGE DERMATOLOGIQUE ET/OU COSMETIQUE

La présente invention se rapporte au traitement de l'acné et des
5 désordres cutanés liés à la formation de comédons.

Le comédon est la première lésion de l'acné vulgaire et cette lésion
résulte de l'obstruction par des cellules de la paroi du follicule du canal
empêchant le sébum produit par les sébocytes (cellules des glandes sébacées)
d'atteindre la surface de la peau. Le mélange de sébum et de cellules forme un
10 bouchon appelé comédon, et provoque dans le pore ainsi bouché la
prolifération de bactéries qui vivent normalement sur la peau comme les
Propionibactérium acnes et *granulosum* et des levures notamment *Malassezia
furfur*. Ces bactéries possèdent la particularité de métaboliser les triglycérides
du sébum en libérant des acides gras qui provoquent l'inflammation des tissus.

15 La dermite séborrhéique en résultant se traduit par une éruption de
taches ou de plaques rouges, recouvertes de squames grasses jaunâtres, plus
ou moins prurigineuses, prédominant dans les zones riches en glandes
sébacées. A la face, la topographie des lésions est évocatrice : sillon entre le
nez et les lèvres, racine des sourcils, cuir chevelu, ailes du nez, plis des
20 pavillons, conques des oreilles, conduits auditifs externes. Au cuir chevelu,
l'atteinte fréquente se traduit par un état pelliculaire plus ou moins
séborrhéique. Sur le tronc, on remarque deux zones fréquentes chez l'homme :
le sternum et la région entre les deux omoplates.

Le sébum est un produit de sécrétion gras, riche en acides gras et
25 notamment en squalène un carbure aliphatique à 30 atomes de carbone,
précurseur du cholestérol. Le sébum joue un rôle positif important notamment
dans la protection de la peau, mais il a également été établi depuis 1969
(Cunliffe, W.J. et al, Lancet, I, 685, 1969, The pathogenesis of acne) qu'il existe
une corrélation entre le taux de sécrétion de sébum et la sévérité de l'acné.

30 Ainsi, dans la dermatologie et la cosmétique moderne, de
nombreuses recherches sont menées pour mettre au point des compositions
afin de réduire et de contrôler les sécrétions excessives des glandes sébacées,
notamment afin de réduire les conséquences à la fois inesthétiques comme
l'aspect gras et huileux de la peau et du cuir chevelu, mais également afin de
35 réduire la formation des comédons et des inflammations résultantes.

Ces compositions ont des effets secondaires non négligeables comme la sécheresse cutanée, les sensations de tiraillement voire des inflammations dues à l'élimination du sébum qui ne peut plus jouer son rôle de protecteur.

5 S'agissant des traitements pour les cheveux, on citera les compositions capillaires décrites dans FR2099582, renfermant en solution au moins un dérivé phénolique, lesdites compositions étant destinées à désodoriser les cheveux, mais qui en plus de cette action désodorisante ralentissent les sécrétions de sébum, et dont l'application semble avoir pour
10 résultat, soit un fort ralentissement des sécrétions, soit leur modification dans le sens d'une moins grande fluidité.

Des travaux scientifiques récents ont montrés que l'un des constituants du sébum, le squalène et notamment les produits d'oxydation du squalène avaient des propriétés comédogènes et également irritantes (Saint –
15 Léger et al., British J. of Dermatology, 114, 543-552, 1986, Chiba K. et al, The J. of Toxicological Sciences, 25, 77-83, 2000 et Uchino, T. et al, Biol. Pharm. Bulletin 25(5), 605-610, 2002).

Plus précisément il a été établi que la composition du sébum des
20 patients atteints d'acné est fortement enrichi en squalène.

La demanderesse a également montré que de l'oxydation des lipides constituant le sébum, résultait une augmentation de la viscosité dudit sébum, et une augmentation de la formation de comédons, le sébum moins fluide ne pouvant plus s'écouler des canaux folliculaires.

25 Cette oxydation étant potentiellement provoquée par les composants bactériens et les U.V., entraînant la formation de polymères visqueux qui épaississent le sébum et qui sont très comédogènes.

La présente invention concerne donc des compositions qui améliorent la qualité du sébum en évitant son épaississement et réduisent ainsi
30 l'induction de la prolifération kératinocytaire, entraînant une diminution de la comédogénèse.

De façon surprenante les résultats sur les peaux acnéiques sont obtenus sans modification du flux de sébum, c'est-à-dire sans action sur la quantité de sébum produite mais en réduisant sa comédogénicité, en
35 corrigeant sa qualité et en évitant son épaississement.

Elle concerne plus précisément des compositions permettant de maintenir la fluidité du sébum et plus particulièrement à une composition à usage dermatologique et/ou cosmétique, destinée au traitement de l'acné, des dermites séborrhéiques et des désordres cutanés liés à la formation de comédons, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif au moins un antioxydant lipophile, choisi dans le groupe constitué par les gallates, les flavonoïdes, le butyl-hydroxytoluène (BHT), le butyl-hydroxyanisole (BHA), l'acide octadécènedioïque et l'acide hydroxydécanoïque.

Elle concerne également une composition telle que précédemment définie, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un second principe actif, un antioxydant hydrophile choisi dans le groupe constitué par le mannitol, la vitamine C, l'azéilate de lysine, la rutine, la quercétine.

L'invention concerne également une composition dans laquelle l'antioxydant lipophile est le dodécyl gallate.

L'invention concerne également une composition dans laquelle l'antioxydant lipophile est le propyl gallate

L'invention concerne également une composition dans laquelle l'antioxydant lipophile est l'octyl gallate.

Les flavonoïdes peuvent par exemple être apportés par des extraits végétaux comme les extraits de Ginkgo biloba ou de thé vert.

La quantité de principe actif, c'est-à-dire d'antioxydant hydrophile ou lipophile ou la quantité totale des deux antioxydants est comprise entre 0,0001 et 20 % en poids de la composition, et de préférence entre 0,0001 et 10 % en poids de la composition.

Préférentiellement, elle est comprise entre 0,001 et 2 % en poids de la composition.

L'invention concerne également un procédé de fluidification du sébum, caractérisé en ce qu'il comporte l'application sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition selon l'invention, telle que précédemment définie.

Cette composition comprend dans un milieu pharmacologiquement acceptable au moins un principe actif, c'est-à-dire un antioxydant lipophile.

Le milieu pharmacologiquement acceptable, c'est-à-dire l'environnement galénique doit être ni oxydable, ni oxydant, c'est-à-dire que

Les excipients utilisés doivent être non oxydables et stables dans les conditions d'application sur la peau, ni provoquer une oxydation.

L'invention concerne donc une composition telle que précédemment définie caractérisée en ce qu'elle ne contient pas d'excipients
5 susceptibles de s'oxyder dans les conditions d'utilisation.

Les compositions selon l'invention peuvent éventuellement contenir divers additifs non oxydables, tels que des agents de mise en suspension, des émulsifiants, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, des protéines, des vitamines, des tensioactifs, des huiles
10 minérales ou végétales, des cires, des gommes et/ou des résines de silicone, des agents épaississants, des agents acidifiants ou alcalinisants, des solvants, des stabilisateurs de pH, des agents anti-UV, des conservateurs, des antibactériens et des antifongiques, des parfums ou autres adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermatologie.

15 Préférentiellement, les compositions selon la présente invention se présentent sous une forme adaptée à l'administration par voie topique cutanée, et couvrent toutes les formes cosmétiques ou dermatologiques. Ces compositions contiennent un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux. Ces
20 compositions peuvent notamment être sous forme de crèmes, émulsions H/E, E/H ou émulsions multiples, solutions, suspensions, gels, laits, lotion, sticks ou encore poudres, adaptés à une application sur la peau, les lèvres et/ou les cheveux.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un
25 antioxydant lipophile pour la préparation d'une composition dermatologique et/ou cosmétique pour le traitement de l'acné et ou des désordres cutanés dus à la formation de comédons.

Elle concerne plus particulièrement l'utilisation telle que définie précédemment, caractérisée en ce que l'antioxydant lipophile est choisi dans le
30 groupe constitué par les gallates et les flavonoïdes.

Dans une variante, l'antioxydant lipophile est choisi dans le groupe constitué par le butyl-hydroxytoluène (BHT), le butyl-hydroxyanisole (BHA), l'acide octadécènedioïque et l'acide hydroxydécanoïque.

L'invention concerne également ladite utilisation lorsque
35 l'antioxydant lipophile est le dodécyl gallate.

L'invention concerne également ladite utilisation lorsque l'antioxydant lipophile est le propyl gallate

L'invention concerne également ladite utilisation lorsque l'antioxydant lipophile est l'octyl gallate.

5 Les flavonoïdes peuvent par exemple être apportés par des extraits végétaux comme les extraits de Ginkgo biloba ou de thé vert.

Elle concerne également l'utilisation d'un antioxydant hydrophile en association avec un antioxydant lipophile pour la préparation d'une composition dermatologique et/ou cosmétique pour le traitement de l'acné et ou des
10 désordres cutanés dus à la formation de comédons.

Elle concerne également une utilisation telle que définie précédemment, caractérisée en ce que l'antioxydant hydrophile est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, la vitamine C.

Dans une variante l'antioxydant hydrophile est choisi dans le
15 groupe constitué par l'azélate de lysine, la rutine et la quercétine.

Selon l'invention la quantité d'antioxydant hydrophile ou lipophile ou la quantité totale des deux antioxydants utilisée est comprise entre 0,0001 et 20 % en poids de la composition, et de préférence entre 0,0001 et 10 % en poids de la composition.

20 Préférentiellement, elle est comprise entre 0,001 et 2 % en poids de la composition.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples donnés à titre d'exemples et non limitatifs.

25

EXEMPLE 1 – PREPARATION D'UN MELANGE ACTIF

| | | |
|----|---|----------|
| | Sepigel 305 (Polyacrylamide and C13-14 Isoparaffin and Laureth-7) | 2.00 % |
| 30 | Dodécyl gallate | 0.0001 % |
| | Mannitol | 0.50 % |
| | Conservateur (Parabens) | 0.20 % |
| | EDTA (séquestrant) | 0.10 % |
| | Eau qsp | 100 % |

35

EXEMPLE 2 – EFFET D'UNE COMPOSITION SELON L'INVENTION

Une composition selon l'invention contenant à titre de principe actif du dodécyl gallate, du mannitol et un extrait de Ginkgo biloba a été testée sur un groupe d'une trentaine
5 de volontaires.

Les sujets, âgés en moyenne de 23 ans (18 à 34 ans) présentent une acné juvénile polymorphe d'intensité moyenne c'est-à-dire présentant environ 40 lésions rétentionnelles ou inflammatoires en moyenne.

Seules les lésions rétentionnelles c'est-à-dire les microkystes et les comédons sont
10 observés, par comptage sur tout le visage sauf la pyramide nasale.

La composition selon l'invention a été appliquée de façon biquotidienne pendant 8 semaines sur le visage.

On note après 8 semaines d'application une diminution des lésions rétentionnelles
15 pour au moins 40 % des sujets, avec 20% des sujets présentant une diminution de 50 à 90 % des microkystes, 15 % une diminution de 50 à 90 % des comédons et 10 % une disparition complète des comédons.

20 EXEMPLE 3 – PREPARATION DE COMPOSITIONS

Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants. Les quantités indiquées sont données en pourcentage en poids.

25

Emulsion huile dans eau

| | |
|---|--------|
| Montanov 68 (Cetearyl Alcohol and Cetearyl Glucoside) | 5.00 % |
| Huile de Jojoba | 5.00 % |
| 30 BHT | 0.05 % |
| Isopropyl Palmitate | 7.00 % |
| Glycérine | 5.00 % |
| Allantoïne | 0.10 % |
| Mannitol | 3.00 % |

7

| | | |
|--|---|--------|
| | Sepigel 305 (Polyacrylamide and C13-14 Isoparaffin and Laureth-7) | 0.30 % |
| | Phenonip | 0.50 % |
| | Parfum | 0.50 % |
| | Eau qsp | 100 % |

5

Gel

| | | |
|----|---------------------------------|----------|
| | Carbopol Ultrez 10 (sol. A 2 %) | 25.00 % |
| | Triéthanolamine | 0.50 % |
| 10 | Mannitol | 2.00 % |
| | Dodécyl gallate | 0.0001 % |
| | Conservateur | 0.20 % |
| | EDTA (séquestrant) | 0.10 % |
| | Parfum | 0.50 % |
| 15 | Eau qsp | 100 % |

Lotion

| | | |
|----|------------------------------------|--------|
| 20 | Mono Propylène Glycol | 1.00 % |
| | Allantoïne | 0.30 % |
| | Glycérine | 1.00 % |
| | Cetiol HE (PEG-7 Glyceryl Cocoate) | 1.00 % |
| | Azéilate de lysine | 5.00 % |
| 25 | BHA | 0.01 % |
| | Conservateur | 0.20 % |
| | Parfum | 0.50 % |
| | Eau qsp | 100 % |

30

Gel moussant peaux grasses séborrhéiques

| | | |
|--|--|--------|
| | Composé (Mannitol 90% et ascorbyl palmitate 10%) | 2,00 % |
| | Parfum | 0,30 % |

8

| | |
|--|---------|
| Chlorure de sodium | 1,00 % |
| Acide glycolique dans l'eau à 57 % | 0,50 % |
| Copolymère alcool de suif hydrogéné oxyéthyléné (60 OE) / myristyl glycol | 0,90 % |
| Glycérine | 3,00 % |
| N-carboxyéthoxyéthyl N-cocoylamidoéthyl aminoacétate N-di-sodique dans l'eau à 38 % | 5,00 % |
| Lauryl éther sulfate de sodium (C12-14 70/30) (2,2 OE) dans l'eau à 28 % | 14,30 % |
| Di-éthanolamide d'acides gras de coprah | 0,70 % |
| Mélange d'alcool butylique oxyéthyléné (26 OE) oxypropyléné (26 OP), huile de ricin hydrogénée oxyéthylénée (40 OE) dans l'eau | 1,00 % |
| Eau déminéralisée | qsq 100 |

Gel traitant peaux séborrhéiques

| | |
|--|---------|
| Palmitate d'ascorbyle | 1,00 % |
| Parfum | 0,20 % |
| Gomme de xanthane | 1,00 % |
| Glycérine | 2,00 % |
| Alcool éthylique | 20,00 % |
| Rutine | 0,10 % |
| Mélange d'alcool butylique oxyéthyléné (26 OE) oxypropyléné (26 OP), huile de ricin hydrogénée oxyéthylénée (40 OE) dans l'eau | 1,00 % |
| Eau déminéralisée | qsp 100 |

5

Lotion purifiante peaux acnéïques et états pelliculaires

| | |
|---|----------|
| BHA | 0,05 % |
| Propyl gallate | 0,0005 % |
| Parfum | 0,20 % |
| Alcool éthylique | 20,00 % |
| Glycérine | 2,00 % |
| Mélange d'alcool butylique oxyéthyléné (26 OE) oxypropylène (26 OP), huile de | 1,00 % |

ricin hydrogénée (40 OE) dans l'eau

Octopirox

0.20 %

Eau déminéralisée

qsp 100

Pour compléter l'action des compositions selon l'invention et en renforcer l'efficacité et la tolérance, d'autres actifs peuvent être associés aux antioxydants. Il en résulte des compositions dont les différentes composantes de l'action permettent de répondre aux besoins complexes des peaux à tendance acnéique.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre comporter des actifs ayant une activité kératolytique choisis parmi les esters d'alpha-hydroxy acides et/ou l'acide salicylique qui permettent d'éliminer et de prévenir la formation des amas de cornéocytes pouvant également favoriser la formation de comédons.

Elles peuvent également en outre comprendre un sel de zinc, par exemple le gluconate de zinc ayant une action séborégulatrice, par son action inhibitrice de la 5-alpha-réductase et à forte concentration une action bactéricide sur *Propionibacterium acnes*, dont la prolifération au sein du comédon est caractéristique de l'acné.

L'addition dans les compositions selon l'invention de forte concentration d'un actif comprenant du zinc, permet de compléter l'action de traitements antibiotiques comme les traitements à l'érythromycine en applications locales ou par voie systémique.

Les compositions selon l'invention peuvent également comprendre un actif anti-inflammatoire ou apaisant comme l'acide 18-beta-glycyrrhétique (enoxolone) dont le rôle anti-inflammatoire endogène serait dû à l'inhibition de l'enzyme responsable de la transformation du cortisol en cortisone ou un extrait de *Ginkgo biloba* décrit comme inhibiteur de la cascade inflammatoire.

L'action de ces actifs est complétée par une base galénique comportant de la glycérine et du xylitol choisis pour leurs propriétés hydratantes.

REVENDICATIONS

1. Composition à usage dermatologique et/ou cosmétique, destinée
5 au traitement de l'acné, des dermites séborrhéiques et des désordres cutanés
liés à la formation de comédons, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de
principe actif au moins un antioxydant lipophile, choisi dans le groupe constitué
par les gallates, les flavonoïdes, le butyl-hydroxytoluène (BHT), le butyl-
hydroxyanisole (BHA), l'acide octadécènedioïque et l'acide
10 hydroxydécanoïque, et au moins un second principe actif, un antioxydant
hydrophile choisi dans le groupe constitué par le mannitol, la vitamine C,
l'azélate de lysine, la rutine, la quercétine.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que
l'antioxydant lipophile est le dodécyl gallate.
- 15 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que
l'antioxydant est le propyl gallate.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que
l'antioxydant est l'octyl gallate
5. Composition selon l'une quelconque des revendications
20 précédentes, caractérisée en ce que la quantité de principe actif est comprise
entre 0,0001 et 20 % en poids de la composition, et de préférence entre 0,0001
et 10 % en poids de la composition.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2,
caractérisée en ce que la quantité de principe actif est comprise entre 0,001 et
25 2 % en poids de la composition.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications
précédentes caractérisée en ce qu'elle ne contient pas d'excipients
susceptibles de s'oxyder dans les conditions d'utilisation
8. Utilisation d'un antioxydant lipophile pour la préparation d'une
30 composition dermatologique et/ou cosmétique pour le traitement de l'acné et
ou des désordres cutanés dus à la formation de comédons.
9. Utilisation d'un antioxydant hydrophile en association avec un
antioxydant lipophile pour la préparation d'une composition dermatologique
et/ou cosmétique pour le traitement de l'acné et ou des désordres cutanés dus
35 à la formation de comédons.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, caractérisée en ce que l'antioxydant lipophile est choisi dans le groupe constitués par les gallates et les flavonoïdes.

5 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'antioxydant hydrophile est choisi dans le groupe constitués par le mannitol, la vitamine C.

12. Procédé de fluidification du sébum, caractérisé en ce qu'il comporte l'application sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition selon l'une des revendications 1 à 8.